УДК 616.43-616.36-003.826
DOI: http://doi.org/10.30978/CEES-2021-1-63

Неалкогольна жирова хвороба печінки та цукровий діабет: двонаправлені відносини

С. М. Ткач [1], Т. Л. Чеверда [2]

[1] *Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ*

[2] *Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ*

Нині неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є найчастішою причиною хронічних дифузних захворювань печінки, що у західних країнах до 2030 р. буде основним показанням до трансплантації печінки. За останнє десятиріччя встановлено, що клінічне значення НАЖХП не обмежується захворюваністю та смертністю, пов'язаними із печінковою патологією. Збільшується кількість доказів того, що НАЖХП є мультисистемним захворюванням, яке, крім печінки, вражає декілька органів та регуляторних шляхів, а також потенційно спричиняє збільшення серйозних позапечінкових хронічних ускладнень [1, 2]. З невідомих причин НАЖХП частіше трапляється у чоловіків, ніж у жінок. Хоча точні показники захворюваності на НАЖХП не визначено (через труднощі зі встановленням точного діагнозу), нинішні показники захворюваності становлять близько 20 випадків на 10 тис. населення на рік, а пік припадає на шосте десятиріччя життя [3]. Популяційне поширення НАЖХП становить близько 30—40 % у чоловіків та 15—20 % у жінок, а серед осіб із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу — 70 % [4, 5].

Основне значення НАЖХП за останні 10—15 років стосується як хронічних захворювань печінки, так і серцево-судинної патології та ЦД 2 типу [6]. Нещодавній метааналіз показав, що НАЖХП збільшувала загальну смертність на 57 %, переважно від захворювань печінки та серцево-судинної патології, а також підвищувала ризик ЦД 2 типу і хронічної хвороби нирок (ХХН) майже вдвічі [7]. Хоча з'являються нові докази того, що НАЖХП пов'язана з іншими хронічними захворюваннями, такими як синдром апное уві сні, колоректальний рак, остеопороз, псоріаз та інші ендокринопатії, у цій статті розглянуто переважно взаємозв'язок між НАЖХП і ЦД 2 типу.

НАЖХП та цукровий діабет: епідеміологія. Вже багато років відомо, що пацієнти з ЦД 2 типу мають значно підвищений ризик смерті внаслідок цирозу печінки будь-якої етіології, хоча розуміння цього підвищеного ризику досі невизначено [8]. Зокрема при дослідженні великої кількості хворих (167 621 віком від 30 до 89 років) в Італії виявлено, що у хворих на ЦД ризик смерті внаслідок хронічних захворювань печінки вірусної та неалкогольної етіології, насамперед НАЖХП, був втричі вищий, ніж у загальній популяції [9]. Як установили французькі дослідники, НАЖХП, діагностована за результатами біохімічних аналізів та антропометричних даних, була асоційована із ЦД 2 типу незалежно від багатьох потенційних супутніх чинників [10]. Практично всі дослідження, в яких для діагностики НАЖХП використовували неінвазивні методи візуалізації (переважно ультразвукове дослідження (УЗД)), показали, що НАЖХП суттєво підвищує ризик розвитку ЦД 2 типу — від 64 % до

Ткач Сергій Михайлович, д. мед. н., професор, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України. E-mail: tkachsergio@yahoo.com; Чеверда Тетяна Леонідівна, лікар-гастроентеролог, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.

5,5 разу [11—21]. Така велика розбіжність за результатами досліджень може відображувати різницю за ступенем тяжкості НАЖХП. Так, S. K. Park та співавт. показали, що захворюваність на ЦД 2 типу прогресивно збільшується залежно від вихідного ступеня тяжкості НАЖХП за даними УЗД (норма — 7,0 %, легка форма — 9,8 %, середньотяжка і тяжка форма — 17,8 %, p < 0,001) [18]. Навіть після поправки на супутні чинники відношення ризиків (ВР) для розвитку ЦД 2 типу було значно вище у групі легкої НАЖХП (ВР — 1,09, 95 % довірчий інтервал (ДІ) — 0,81—1,48) та середньотяжкої й тяжкої НАЖХП (ВР — 1,73, 95 % ДІ — 1,00—3,01), ніж у групі без НАЖХП.

Хоча НАЖХП пов'язана з ожирінням, інсулінорезистентністю (ІР) і ЦД 2 типу, багато осіб із НАЖХП не страждають на ожиріння та ЦД 2 типу. В одному дослідженні вивчено вплив ожиріння, ІР та НАЖХП (за даними УЗД) на ризик розвитку ЦД 2 типу при 5-річному спостереженні у когорті понад 12 тис. мешканців Південної Кореї [12]. Отримані дані засвідчили, що кожен з трьох чинників ризику був незалежно пов'язаний із підвищеним удвічі ризиком ЦД 2 типу. Якщо всі три чинники ризику одночасно мали місце в однієї людини, то ризик ЦД 2 типу підвищувався в 14 разів (після заперечення інших чинників).

Досить рідко досліджували зв'язок між гістологічно підтвердженою НАЖХП і ризиком ЦД 2 типу. Так, через 13,7 року від початку дослідження за участю 129 пацієнтів з НАЖХП, підтвердженою біопсією, було проведено повторну біопсію 42 особам з неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ) згідно з вихідними даними, яка підтвердила діагноз НАСГ, з них 30 (71 %) мали ЦД 2 типу [22]. Серед пацієнтів, які на початку дослідження мали простий стеатоз, ЦД 2 типу було виявлено у 21 (46 %). Різниця була статистично значущою (p = 0,01), що свідчило про те, що пацієнти з НАСГ мають вищий ризик ЦД 2 типу, ніж хворі з простим стеатозом.

Остаточно не з'ясовано, чи корисні для моніторингу прогресування (або регресу) НАЖХП у пацієнтів з ЦД 2 типу доступні неінвазивні біомаркери тяжкості НАЖХП. В единбурзькому дослідженні було вивчено п'ять неінвазивних біомаркерів для виявлення фіброзу печінки і визначення взаємозв'язку між ними у 831 пацієнта середнього віку з ЦД 2 типу [23]. Пацієнтам проведено УЗД для діагностики наявності або відсутності ожиріння печінки. Визначали величину співвідношення аспартатамінотрансфераза/аланінамінотрансфераза, співвідношення аспартатамінотрансфераза/тромбоцити (APRI), розширену панель фіброзу печінки (ELF), індекс FIB-4 і жорсткість печінки, виміряну за допомогою еластографії (Fibroscan). Також вивчали рівень згоди між підвищенням рівня кожного з 5 біомаркерів і розвитком фіброзу печінки. За результатами дослідження, APRI і FIB4 показали найкращі результати (позитивна згода в 76,4 % випадків). Рівень згоди інших біомаркерів сироватки залишав бажати кращого і становив від 18 до 34 %, також як і рівень згоди при вимірюванні жорсткості печінки (9—16 %).

Таким чином, необхідно провести додаткові дослідження для визначення інструментів/тестів для моніторингу прогресування (або регресу) захворювання у пацієнтів з НАСГ і ЦД 2 типу з високим ризиком розвитку серйозних захворювань печінки, таких як цироз, печінкова недостатність і гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК).

Розвиток ЦД при НАЖХП: патофізіологія. Коли виникає дисбаланс між споживанням енергії та її витратою, або коли існує проблема зі збереженням надлишку енергії у вигляді ліпідів (тріацилгліцерини) в депо жирової тканини, ліпіди відзначають і в інших органах. Термін «ектопічне накопичення жиру» застосовують у разі виявлення ліпідів у тканинах або органах, не призначених для накопичення жиру, наприклад, в печінці або сальнику [24]. Прикладом ектопічного накопичення жиру є НАЖХП. Це накопичення зазвичай пов'язане з підвищеною секрецією гепатокінів, посиленням глюконеогенезу, зниженням синтезу глікогену і пригніченням передачі сигналів інсуліну [25—27]. Коли ліпіди в надлишку накопичуються в печінці, часто розвиваються ІР і хронічне запалення, що підвищує ризик захворювання печінки, яке прогресує, з фіброзом, цирозом печінки і ГЦК. Нині зрозуміло, що, крім порушень ліпідного обміну в печінці, провідну роль у патогенезі НАЖХП відіграють дисфункція жирової тканини/запалення і дисбіотичні зміни з боку кишкової мікробіоти (КМ), яка бере участь у регулюванні декількох внутрішньопечінкових метаболічних і запальних шляхів, котрі спричиняють розвиток і прогресування НАЖХП. Це можливо через підвищене всмоктування в кишечнику багатьох бактеріальних продуктів, таких як коротколанцюгові жирні кислоти (наприклад, бутират, пропіонат і ацетат), ліпополісахариди та ендотоксини [28, 29].

Хоча ожиріння пов'язане зі стеатозом печінки, надлишкове накопичення жиру в організмі не є обов'язковою умовою для розвитку НАЖХП. Фактично, пацієнти з ліподистрофією мають виражену ІР, у них часто розвиваються стеатоз печінки і ЦД 2

типу, що переконливо свідчить про важливість не маси жиру як такої, а дисфункції жирової тканини як ключового учасника патогенезу НАЖХП [30]. Зокрема збільшений потік вільних жирних кислот (FFA) з пулу жирової тканини збільшує доступність довголанцюгового жирного ацил-КоА для накопичення ліпідів у печінці, особливо у фізично неактивних осіб [28]. Також є дані про те, що накопичення ліпідів у печінці може спричинити печінкову/периферичну ІР, що призведе до запалення печінки [24, 28].

Збільшення периферичних жирових відкладень забезпечує буферну ємність, яка може захистити печінку від надмірного потоку FFA, що призведе до накопичення ліпідів у печінці. Всередині гепатоцитів довголанцюгові жирні кислоти (LCFA) естерифікуються гліцерин-3-фосфатом (отриманим у результаті гліколізу) з утворенням моноацилгліцеринів, діацилгліцеринів (DAG) і триацилгліцеринів (TAG). Синтез ліпідів може збільшити вироблення проміжних продуктів, таких як DAG, дипальмітоїлфосфатна кислота (Di-PPA) та інші ліпідні продукти (наприклад, кераміди). Підвищене виробництво цих ліпідних продуктів (особливо DAG) має важливе значення для створення «опору» в сигнальному шляху печінкового інсуліну, що спричиняє розвиток і прогресування запалення печінки [31—35]. У печінці виробництво керамідів залежить від рівня LCFA, а самі кераміди можуть накопичуватися в клітині трьома способами: 1) при гідролізі мембранного фосфоліпіду сфінгомієліну, який координується ферментом сфінгомієліназою, 2) унаслідок синтезу *de novo* з LCFA, таких як пальмітат і серин, 3) шляхом «порятунку», який використовує сфінгозин і утворює кераміди [36—38]. Хоча в минулому вважали, що кераміди — це просто структурні молекули, є деякі свідчення того, що збільшення вмісту кераміду в мембрані спричиняє ІР [39].

Виробництво DAG розглядають як причину печінкової ІР, а перетворення TAG на DAG опосередковується ліпазою тригліцеридів жирової тканини (ATGL). Своєю чергою DAG активує мембранну транслокацію протеїнкінази Ce (PKCe), яка шгляхом пригнічення кінази рецептора інсуліну знижує передачу сигналів інсуліну [40]. Неестерифіковані ліпіди печінки також спричиняють стрес ендоплазматичного ретикулуму, що призводить до активації c-Jun N-кінцевої кінази і NF-jB. Вони є основними регуляторами запальних шляхів, які також пригнічують фосфорилювання субстрату-1 рецептора інсуліну (IRS-1), потенційно збільшуючи печінкову ІР, і підвищують продукцію внутрішньопечінкових цитокінів [41, 42]. Синтез ліпідів, таких як DAG, пов'язаний із запальними шляхами, а самі DAG спричиняють вироблення печінкою запальних цитокінів (наприклад, фактора некрозу пухлини-α (ФНП-α), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6)) і прокоагулянтних чинників (наприклад, фактора VIII, інгібітора активатора плазміногену-1 (PAI-1)). Кишковий дисбіоз, імовірно, спричинений змінами в дієті, може вплинути на інші ліпідні шляхи печінки, такі як метаболізм жовчних кислот і, як наслідок, спричинить посилення запалення і фіброзу печінки, що підвищує ризик розвитку цирозу печінки і ГЦК.

Не зрозуміло, чи можуть поліпшення при НАЖХП знизити ризик ЦД 2 типу або поліпшити глікемічний контроль в осіб з НАЖХП, у яких розвинувся ЦД 2 типу. Однак, імовірно, що усунення жиру в печінці та поліпшення ліпідного обміну в ній може змінити ризик ЦД 2 типу через печінково-специфічний ефект. Такий специфічний для печінки ефект може бути опосередкований зміною секреції декількох гепатокінів або запальних цитокінів, які впливають на ризик ЦД [25]. При НАЖХП секреція діабетогенних гепатокінів (ретинолзв'язувальний білок (RBP)-4, фетуїн-А, фактор росту фібробластів (FGF)-21) або запальні біомаркери (С-реактивний білок, ФНП-α та ІЛ-6) можуть безпосередньо змінити ризик розвитку ЦД 2 типу, негативно впливаючи на глюконеогенез в печінці, синтез глікогену і передачу сигналів інсуліну [25, 26, 43, 44].

Прогресування НАЖХП при ЦД. Пацієнти з НАЖХП і ЦД 2 типу, особливо за наявності ожиріння, мають підвищений ризик розвитку фіброзу, ГЦК і передчасної смерті. Вважають, що НАЖХП, яка асоціюється з ЦД 2 типу, є ознакою тяжчого клінічного перебігу із серйозними клінічними наслідками (НАСГ, цироз печінки і ГЦК) [45]. Зазначене поєднання потребує агресивнішої терапевтичної стратегії, скринінгу ГЦК і тривалого спостереження.

Вартий уваги той факт, що фіброз печінки зазвичай прогресує паралельно з атерогенезом. Пов'язана з ожирінням і ФНП-α підвищена експресія PAI-1 у гепатоцитах людини може призвести до розвитку атеросклерозу та фіброзу печінки в осіб з ІР через зменшення фібринолізу [46]. Ключову роль у розвитку НАСГ і фіброзу печінки відіграють адипоцитокіни, котрі виробляються білою жировою тканиною. Запальні цитокіни диференційовано експресуються в жировій тканині при фіброзі внаслідок НАСГ, а також при НАСГ, пов'язаному з ЦД 2 типу, що вказує на патогенну перехресну реакцію жирової тканини з адипо-

цитокінами, а ЦД 2 типу та фіброз печінки призводять до цирозу і термінальної стадії хронічного дифузного захворювання печінки. Крім того, чим більше ІР у людини, тим більше індукується апоптоз гепатоцитів, що є ключовою гістологічною ознакою НАСГ і корелює з запальними і фіброзними змінами в печінці [46]. НАСГ-індукований апоптоз в даний час розглядають як основний медіатор пошкодження печінки, що триває, та розвитку її фіброзу.

Гепатоцелюлярна карцинома, найпоширеніша первинна злоякісна пухлина печінки, посідає четверте місце серед злоякісних пухлин у світі та є третьою за частотою причиною смерті від онкологічних захворювань. Більшість випадків ГЦК є пізнім ускладненням інфікування вірусом гепатиту В або С. Однак етіологію захворювання остаточно не з'ясовано, оскільки близько 50 % випадків ГЦК розвиваються на тлі ЦД 2 типу та ожиріння, що передбачає наявність попереднього НАСГ (з цирозом печінки або без нього) [45]. Розвитку ГЦК на тлі НАСГ можуть сприяти аномальний метаболізм глюкози, накопичення заліза гепатоцитами, вікові зміни і поширений фіброз. Субклінічний запальний стан, пов'язаний з ІР, стеатоз, окисний стрес, а також дисбаланс адипоцитокінів (збільшення вмісту ІЛ-6, лептину і ФНП-α на тлі зниження рівня адипонектину) можуть відігравати важливу роль у кінетиці клітинного росту і розвитку пошкоджень ДНК, що створює сприятливі умови для розвитку ГЦК [47].

ВИСНОВКИ

Нині добре вивчено комплексні та двонаправлені зв'язки між патологією печінки і цукровим діабетом 2 типу. Неалкогольна жирова хвороба печінки, печінкова і системна інсулінорезистентність, зміни кишкової мікробіоти і ліпотоксичність є основними чинниками, які призводять до розвитку цукрового діабету 2 типу у схильних осіб. Після того, як цукровий діабет 2 типу маніфестує клінічно, підвищується ймовірність прогресуючого пошкодження печінки (неалкогольний стеатогепатит, фіброз і цироз печінки, гепатоцелюлярна карцинома). Формується «хибне коло», що призводить до несприятливих клінічних наслідків, погіршує прогноз і потребує активної діагностичної та лікувальної стратегії.

Конфлікт інтересів. *Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці цієї статті.*
Участь авторів: *написання тексту — С. М. Ткач; редагування тексту та списку літератури — Т. Л. Чеверда.*

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Armstrong MJ, Adams LA, Canbay A, Syn WK. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2014;59:1174-97.
2. Masuoka HC, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease: an emerging threat to obese and diabetic individuals. Ann N Y Acad Sci. 2013;1281:106-22.
3. Tsuneto A, Hida A, Sera N, Imaizumi M, Ichimaru S, Nakashima E. et al. Fatty liver incidence and predictive variables. Hypertens Res. 2010;33:638-43.
4. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. Hepatology. 2004;40:1387-95.
5. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. J Hepatol. 2013;58:593-608.
6. Musso G, Gambino R, Tabibian JH. et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. PLoS Med. 2014;11:e1001680.
7. Byrne C D, Targher G. NAFLD: A multisystem disease. Rev Gastroenterol Hepatol. 2013;10:656-65.
8. Campbell PT, Newton CC, Patel AV, Jacobs EJ, Gapstur SM. Diabetes and cause-specific mortality in a prospective cohort of one million U.S. adults. Diabetes Care. 2012;35:1835-44.
9. Zoppini G, Fedeli U, Gennaro N, Saugo M, Targher G, Bonora E. Mortality from chronic liver diseases in diabetes. Am J Gastroenterol. 2014;109:1020-5.
10. Balkau B, Lange C, Vol S, Fumeron F, Bonnet F. Nine-year incident diabetes is predicted by fatty liver indices: the French D.E.S.I.R. study. BMC Gastroenterol. 2010;10:56.
11. Lee DH, Blomhoff R, Jacobs Jr DR. Is serum gamma glutamyltransferase a marker of oxidative stress? Free Radic Res. 2004;38:535-9.
12. Sung KC, Jeong WS, Wild SH, Byrne CD. Combined influence of insulinresistance, overweight/obesity, and fatty liver as risk factors for type 2 diabetes. Diabetes Care. 2012;35:717-22.
13. Shibata M, Kihara Y, Taguchi M, Tashiro M, Otsuki M. Nonalcoholic fatty liver disease is a risk factor for type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. Diabetes Care. 2007;30:2940-4.
14. Okamoto M, Takeda Y, Yoda Y, Kobayashi K, Fujino MA, Yamagata Z. The association of fatty liver and diabetes risk. J Epidemiol. 2003;13:15–21.
15. Kim CH, Park JY, Lee KU, Kim JH, Kim HK. Fatty liver is an

independent risk factor for the development of Type 2 diabetes in Korean adults. Diabet Med. 2008;25:476-81.
16. Fan JG, Li F, Cai XB, Peng YD, Ao QH, Gao Y. Effects of nonalcoholic fatty liver disease on the development of metabolic disorders. J Gastroenterol Hepatol. 2007;22:1086-91.
17. Bae JC, Rhee EJ, Lee WY, Park SE, Park CY, Oh KW. et al. Combined effect of nonalcoholic fatty liver disease and impaired fasting glucose on the development of type 2 diabetes: a 4-year retrospective longitudinal study. Diabetes Care. 2011;34:727-9.
18. Park SK, Seo MH, Shin HC, Ryoo JH. The clinical availability of non-alcoholic fatty liver disease as an early predictor of type 2 diabetes mellitus in Korean men: 5-years' prospective cohort study. Hepatology. 2012;57:1378-83.
19. Kasturiratne A, Weerasinghe S, Dassanayake AS. et al. Influence of non-alcoholic fatty liver disease on the development of diabetes mellitus. J Gastroenterol Hepatol. 2013;28:142-7.
20. Chang Y, Jung HS, Yun KE, Cho J, Cho YK, Ryu S. Cohort study of nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD fibrosis score, and the risk of incident diabetes in a Korean population. Am J Gastroenterol. 2013;108:1861-8.
21. Sung KC, Wild SH, Byrne CD. Resolution of fatty liver and risk of incident diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98:3637-43.
22. Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL. et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. Hepatology. 2006;44:865-73.
23. Morling JR, Fallowfield JA, Guha IN. et al. Using noninvasive biomarkers to identify hepatic fibrosis in people with type 2 diabetes mellitus: the Edinburgh type 2 diabetes study. J Hepatol. 2014;60:384-91.
24. Byrne CD. Ectopic fat, insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease. Proc Nutr Soc. 2013;72:412-9.
25. Kantartzis K, Machann J, Schick F, Fritsche A, Haring HU, Stefan N. The impact of liver fat vs. visceral fat in determining categories of prediabetes. Diabetologia. 2010;53:882-9.
26. Gao Z, Zhang J, Kheterpal I, Kennedy N, Davis RJ, Ye J. Sirtuin 1 (SIRT1) protein degradation in response to persistent c-Jun N-terminal kinase 1 (JNK1) activation contributes to hepatic steatosis in obesity. J Biol Chem. 2011;24:22227-34.
27. Samuel VT, Liu ZX, Qu X, Elder BD, Bilz S, Befroy D. et al. Mechanism of hepatic insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease. J Biol Chem.2004;30:32345-53.
28. Byrne CD. Dorothy Hodgkin Lecture 2012: non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance and ectopic fat: a new problem in diabetes management. Diabet Med. 2012;29:1098-107.
29. Mehal WZ. The Gordian Knot of dysbiosis, obesity and NAFLD. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2013;10:637-44.
30. Jornayvaz FR, Shulman GI. Diacylglycerol activation of protein kinase Cepsilon and hepatic insulin resistance. Cell Metab. 2012;15:574-84.
31. Samuel VT, Shulman GI. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. Cell. 2012;148:852-71.
32. Yamaguchi K, Yang L, McCall S. et al. Inhibiting triglyceride synthesis improves hepatic steatosis but exacerbates liver damage and fibrosis in obese mice with nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology. 2007;45:1366-74.
33. Schenk S, Saberi M, Olefsky JM. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. J Clin Invest. 2008;118:2992-3002.
34. Leroux A, Ferrere G, Godie V, Cailleux F, Renoud ML, Gaudin F. et al. Toxic lipids stored by Kupffer cells correlates with their pro-inflammatory phenotype at an early stage of steatohepatitis. J Hepatol. 2012;57:141-9.
35. Perry RJ, Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI. The role of hepatic lipids in hepatic insulin resistance and type 2 diabetes. Nature. 2014;510:84-91.
36. Watt MJ, Barnett AC, Bruce CR, Schenk S, Horowitz JF, Hoy AJ. Regulation of plasma ceramide levels with fatty acid oversupply: evidence that the liver detects and secretes de novo synthesised ceramide. Diabetologia. 2012;55:2741-6.
37. Yang G, Badeanlou L, Bielawski J, Roberts AJ, Hannun YA, Samad F. Central role of ceramide biosynthesis in body weight regulation, energy metabolism, and the metabolic syndrome. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2009;297:E211–E224.
38. Kolesnick RN, Kronke M. Regulation of ceramide production and apoptosis. Annu Rev Physiol. 1998;60:643-65.
39. Lipina C, Hundal H. Sphingolipids: agents provocateurs in the pathogenesis of insulin resistance. Diabetologia. 2011;1:1596-607.
40. Cantley JL, Yoshimura T, Camporez JP. et al. CGI-58 knockdown sequesters diacylglycerols in lipid droplets/ERpreventing diacylglycerol-mediated hepatic insulin resistance. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013;110:1869-74.
41. Hotamisligil GS. Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease. Cell. 2010;140:900-17.
42. Tilg H, Moschen AR. Insulin resistance, inflammation, and non-alcoholic fatty liver disease. Trends Endocrinol Metab. 2008;19:371-9.
43. Targher G, Byrne CD. Nonalcoholic fatty liver disease: a

novel cardiometabolic risk factor for type 2 diabetes and its complications. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98:483-95.
44. Ix JH, Sharma K. Mechanisms linking obesity, chronic kidney disease, and fatty liver disease: the roles of fetuin-A, adiponectin, and AMPK. J Am Soc Nephrol. 2010;21:406-12.
45. El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. Gastroenterology. 2004;126:460-8. [PubMed: 14762783].
46. Chiang DJ, Pritchard MT, Nagy LE. Obesity, diabetes mellitus and liver fibrosis. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2011;300:G697-702. [PubMed: 21350183].
47. Loria P, Carulli L, Lonardo A, Anania F. Liver and diabetes. A vicious circle. Hepatol Res. 2013 January;43(1):51-64.

РЕЗЮМЕ

Неалкогольна жирова хвороба печінки та цукровий діабет: двонаправлені відносини

С. М. Ткач [1], Т. Л. Чеверда [2]

[1] *Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ*

[2] *Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ*

Нині неалкогольна жирова хвороби печінки є найчастішою причиною хронічних дифузних захворювань печінки. За несприятливих умов її природний перебіг передбачає прогресування від простого стеатозу та неалкогольного стеатогепатиту до розвитку цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми. Останніми роками з'явилося багато переконливих даних щодо того, що неалкогольна жирова хвороби печінки є мультисистемним захворюванням, яке, окрім печінки, уражує інші органи та системи, підвищує ризик кардіоваскулярної патології, цукрового діабету 2 типу, хронічної хвороби нирок та інших захворювань. Зокрема численні дослідження останніх років свідчать, що неалкогольна жирова хвороби печінки підвищувала ризик цукрового діабету 2 типу не менше ніж удвічі. Нині добре вивчено комплексні та двонаправлені зв'язки між неалкогольною жировою хворобою печінки і цукровим діабетом 2 типу. Неалкогольна жирова хвороби печінки, печінкова і системна інсулінорезистентність, кишковий дисбіоз і ліпотоксичність є основними чинниками, котрі визначають розвиток цукрового діабету 2 типу у схильних осіб. Після того як цукровий діабет 2 типу маніфестує клінічно, підвищується ймовірність пошкодження печінки, яке прогресує. Вважають, що неалкогольна жирова хвороби печінки, котра асоціюється з цукровим діабетом 2 типу, є ознакою тяжчого клінічного перебігу із серйозними клінічними наслідками у вигляді розвитку неалкогольного стеатогепатиту, цирозу печінки і гепатоцелюлярної карциноми. Таке поєднання потребує агресивнішої терапевтичної стратегії, скринінгу гепатоцелюлярної карциноми і тривалого спостереження. Формується хибне коло, що призводить до несприятливих клінічних наслідків, погіршує прогноз і потребує активної діагностичної та лікувальної стратегії.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороби печінки, цукровий діабет 2 типу, двонаправлені відносини.

РЕЗЮМЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет: двунаправленные отношения

С. М. Ткач [1], Т. Л. Чеверда [2]

[1] *Национальный университет здравоохранения Украины имени П. Л. Шупика, Киев*

[2] *Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, Киев*

Ныне неалкогольная жировая болезнь печени является наиболее частой причиной хронических диффузных заболеваний печени. При неблагоприятных условиях ее естественное течение предусматривает прогрессирование от простого стеатоза и неалкогольного стеатогепатита до развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. В последние годы появилось много убедительных данных о том, что неалкогольная жировая болезнь печени является мультисистемным заболеванием, которое, кроме печени, поражает другие органы и системы, повышает риск кардиоваскулярной патологии, сахарного диабета 2 типа, хронической болезни почек и других заболеваний. В частности многочисленные исследования последних лет свидетельствуют о том, что неалкогольная жировая болезнь печени повышала риск сахарного диабета 2 типа не менее чем вдвое. Ныне хорошо изучены комплексные и двунаправленные связи между неалкогольной жировой болезнью печени и сахарным диабетом 2 типа. Неалкогольная жировая болезнь печени, печеночная и системная инсулинорезистентность, кишечный дисбиоз и липотоксичность являются основными факторами, которые определяют развитие сахарного диабета 2 типа у предрасположенных

лиц. После того как сахарный диабет 2 типа манифестирует клинически, повышается вероятность прогрессирующего повреждения печени. Считают, что неалкогольная жировая болезнь печени, которая ассоциируется с сахарным диабетом 2 типа, является признаком тяжелого клинического течения с серьезными клиническими последствиями в виде развития неалкогольного стеатогепатита, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Такое сочетание требует агрессивной терапевтической стратегии, скрининга гепатоцеллюлярной карциномы и длительного наблюдения. Формируется «порочный круг», что приводит к неблагоприятным клиническим последствиям, ухудшает прогноз и требует активной диагностической и лечебной стратегии.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет 2 типа, двунаправленные отношения.

SUMMARY

Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes mellitus: bidirectional relationship

S. M. Tkach [1]***, T. L. Cheverda*** [2]

[1] *Shupik National Healthcare University of Ukraine, Kyiv*

[2] *Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv*

To date, nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common cause of chronic diffuse liver disease. Under adverse conditions, its natural course involves progression from simple steatosis and nonalcoholic steatohepatitis (NASH) to the development of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC). In recent years, there has been much convincing evidence that NAFLD is a multisystem disease that contributes to damage to extrahepatic organs and systems, primarily increasing the risk of cardiovascular diseases, type 2 diabetes, chronic kidney disease and other diseases. In particular, numerous studies in recent years indicate that NAFLD increased the risk of diabetes by at least twice. Currently, the complex and bidirectional relationship between NAFLD and type 2 diabetes are well studied. NAFLD, hepatic and systemic insulin resistance, gut dysbiosis and lipotoxicity are the main factors determining the development of diabetes mellitus in predisposed individuals. Once type 2 diabetes manifests clinically, the likelihood of progressive liver damage increases. Non-alcoholic fatty liver disease, which is associated with type 2 diabetes, is thought to be a sign of a severe clinical course with serious clinical consequences in the form of NASH, liver cirrhosis and HCC. This combination requires a more aggressive therapeutic strategy, HCC screening, and long-term follow-up. A vicious circle is formed, which leads to adverse clinical consequences, worsens the prognosis and requires an active diagnostic and treatment strategy.

Keywords: nonalcoholic fatty liver disease, type 2 diabetes, bidirectional relationship.

Дата надходження до редакції 18.12.2020 р.
Дата рецензування 20.01.2021 р.
Дата підпису статті до друку 22.02.2021 р.